Zur Frage des Arsenzoster.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Ruprecht-Karls-Universität zu Heidelberg

vorgelegt von

Bernhard Rothschild

aus Heidelberg.

Heidelberg.

Buchdruckerei von D. Straus.

1914.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Heidelberg.

Der Dekan:
Professor Dr. Wilms.

Der Referent:
Professor Dr. Bettmann.

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153311_0235

Die Einführung des Salvarsan in die Therapie hat von neuem Veranlassung gegeben, die verschiedenen Arsenwirkungen zu studieren. Man hatte es bis dahin in der Arsenmedikation immer mit einer chronischen Behandlung zu tun, die in kleinen Einzelgaben der betreffenden Präparate erfolgte, und stand nun vor der Möglichkeit und, wie sich später herausstellte, Notwendigkeit der Applikation verhältnismäßig großer Arsendosen, häufig sogar in nur kurzen Intervallen. Da war natürlich die wichtigste Frage, die nach der Giftigkeit des neuen Mittels.

In diesem Punkte hatte man schon einige Erfahrungen mit den Vorläufern des Salvarsan, dem Atoxyl und Arsacetin gesammelt. Diese organischen Komplexverbindungen zeigen im Reagensglas keine toxische Einwirkung auf tierische Zellen und Mikroorganismen, sie zerfallen erst, wenn sie an lebendes Protoplasma gebunden sind, in ihre giftigen Bestandteile und können so im Organismus gleichmäßiger verteilt auch da noch eine Wirkung ausüben, wo die anorganischen Arsenpräparate garnicht hingelangen können. Um ein ideales Heilmittel zu sein, müssen diese Verbindungen danach eine möglichst große Affinität zu den Zellen der Krankheitserreger und eine möglichst kleine zu den Körperzellen besitzen, also eine möglichst kräftige parasitotrope und eine möglichst geringe organotrope Wirkung ausüben.

Dies war aber nicht restlos beim Atoxyl der Fall, es war zwar nachhaltig parasitotrop, zeigte aber häufig eine sehr bösartige Organotropie für das Nervensystem, besonders die Hirnnerven und vor allem den Optikus.

Von der Arsanilsäure ausgehend kam Ehrlich zum Arsacetin, das schon weniger gefährlich für die tierischen Zellen zu sein schien. Er schob dies auf den Einfluß der

Acetylkomponente des Präparats, welcher er eine entgiftende Rolle den Körperzellen, aber nicht den Krankheitserregern gegenüber zuschrieb. Diese Entgiftung der Komplexverbindungen durch Seitengruppen verfolgte Ehrlich weiter und kam so zum Salvarsan. Er vertraute dabei so sehr auf die durch die Seitengruppen bedingte nahezu rein parasitotrope Reaktion im Körper, daß er, um einen raschen Effekt zu erzielen, den dreiwertigen direkt giftig wirkenden Arsenrest seinem Präparate zugrunde legte, während in den früheren Komplexverbindungen immer der fünfwertige Arsenrest vorhanden war, der erst nach Zerlegung in den dreiwertigen also nur indirekt toxisch wirkt.

Wir haben demnach bei der Frage nach seiner Giftigtigkeit als toxisch in Betracht kommenden Bestandteil des Salvarsan das Arsentrioxyd vor uns. Man hat sich deshalb von Anfang an auf Nebenwirkungen des Salvarsan gefaßt gemacht, die einmal einer immerhin möglichen organotropen Wirkung und dann der direkten Toxicität des dreiwertigen Arsenrestes entspringen sollten.

Gleich nach der Einführung des Salvarsan in die allgemeine Therapie traten Erscheinungen am Nervensystem, besonders an den Gehirnnerven, in den Vordergrund des Interesses, die als Arsenwirkungen gedeutet werden konnten. Diese Neurorezidive schienen dem neuen Heilmittel eine erhebliche organotrope Wirkung zuzuschreiben.

Einer solchen, die Ausbreitung der neuen Therapie beeinträchtigenden Auffassung trat von vornherein Ehrlich[1] mit Recht gegenüber. Nach seiner Ansicht kommen diese Neurorezidive nur bei ungenügend behandelten Fällen vor, sind auf Rechnung der bei der unvollkommenen Sterilisation im Nervensystem zurückgebliebenen Spirochaeten zu setzen und gehen bei erneuter intensiver Salvarsanbehandlung rasch zurück. Sie kommen bei unbehandelter Lues in der gleichen Weise vor, während das Arsen gewöhnlich andere Lokalisationen hat, sogar die durch Arsacetin und Atoxyl verursachten Schäden können durch Salvarsan gebessert werden. Ehrlichs Ansicht fand durch Benario[2] eine Stütze, der die gleichen Neurorezidive in ungefähr dem gleichen Prozentsatz bei der Quecksilber-

behandlung feststellen konnte. Zudem hat man, wie Beck[3] ausführt, bei der Salvarsanbehandlung von Framboesie, Recurrens und Malaria, also bei nicht syphilitischen Erkrankungen, keine Neurorezidive auftreten sehen. Danach können wir erheblichere organotrope Wirkungen des Arsens ausschließen.

Es gibt aber auch Nebenerscheinungen, die sicher durch das Salvarsan selbst bedingt sind, in erster Linie Zeichen allgemeiner Intoxikation, die recht schwer verlaufen können. Sie sollen bei rasch aufeinander folgenden Injektionen auf einer Arsenkummulation beruhen und besonders sich bei irgendwie sonst geschwächten Personen zeigen, (Eichler[4]) oder sie werden auf eine erworbene Ueberempfindlichkeit gegen Salvarsan bezogen (Zieler[5]).

Den Dermatologen interessieren seit langem Erscheinungen an der Haut, die sowohl bei Arsenintoxikationen als auch nach therapeutischer Anwendung von Arsenpräparaten beobachtet wurden. Da sind zunächst Arzneiexantheme zu nennen, die auch nach Salvarsan oft als Spätexantheme auftreten und wohl als Zeichen einer Arsenidiosynkrasie aufzufassen sind (Ziegler[6]). Es handelt sich hauptsächlich um urticarielle, scarlatiniforme, morbillenartige Ausschläge, ja sogar eine Art Erythema exudativum multiforme wurde beobachtet (Ziegler[6], Wechselmann[7], Cronquist[8], Frühwald[9]). Diese Erscheinungen sind harmloser Art und sprechen nicht für eine organotrope Wirkung des Salvarsan, sondern sind wohl bei besonders disponierten Individuen teils auf Idiosynkrasie zu beziehen, teils durch die Ausscheidung des Arseniks direkt bedingt. In diese Gruppe gehören auch Fälle von Herpes labialis und präputialis, die Loeb[10] nach Salvarsaninjektionen gesehen hat. Auch Bettmann[23] erwähnt Fälle von Herpes simplex nach Salvarsan.

Die interessanteste dieser Affektionen ist der echte Herpes zoster, einmal, weil ein Zoster nach Salvarsan als Arsenzoster in der ganzen Frage der ätiologischen Beziehungen des Zoster Wert haben kann, und zweitens, weil aus dem Auftreten von Zoster nach Salvarsan ein Argument für die Neurotropie dieses Mittels entnommen werden konnte.

Es leuchtet ein, daß in solchen Zusammenhängen ganz besonders auf das Auftreten des Zoster nach Salvarsan geachtet werden muß und daß es naheliegt, bei dem Streit um die Entstehung der Neurorezidive nach Salvarsan diese Dinge heranzuziehen. Nun ist der Zoster arsenikalis aber ein seltenes Vorkommnis, und der Zoster nach Salvarsan erst recht. Da frägt es sich: sind die wenigen Fälle von Zoster nach Salvarsan wirklich eine Manifestation seiner Neurotropie und sind sie imstande, die Lehre von der luetischen Natur der Neurorezidive ernstlich in Frage zu stellen und so unser Vorgehen bei der Salvarsantherapie zu beeinflussen.

Um darüber Klarheit zu gewinnen, lohnt es sich Fälle von Zoster nach Salvarsan anzuführen und gleichzeitig unsere Erfahrungen über Arsenzosteren überhaupt zusammenzufassen. Dann sind wir über die Rolle des Arsens bei der Entstehung des Zoster unterrichtet, bevor wir uns ein Urteil über die einigermaßen problematische Neurotropie des Arsens und Salvarsan im Falle des Herpes zoster erlauben.

Bei der Seltenheit dieser Nebenerscheinung der Salvarsantherapie stehen mir nur 6 Fälle zur Verfügung:

1. (Meyer[11]).

Am 9. Tage nach intravenöser Injektion von 0,3 Salvarsan trat bei einem Patienten mit primärer Lues ein Herpes zoster glutaealis dexter auf. Er hatte zwei Tage lang große Schmerzen in fast allen Gelenken gespürt, die mit dem Ausbruch der Eruption rasch verschwanden.

2. (Stümpke-Brückmann[12]).

30 jähriger Kutscher mit tertiärer Lues, Wassermann positiv, Nasenulcus.

5. IX. 1911. 0,6 Salvarsan intravenös.

8. IX. Das Nasenulcus reinigt sich.

13. IX. 0,6 Salvarsan intravenös.

15. IX. Ulcus zugranuliert, Wassermann positiv, Entlassung.

6. X. Patient stellt sich wieder ein mit einem Zoster pectoro-dorsalis dexter, der allerdings am Sternum und an

der Columna vertebralis etwas auf die andere Seite hinübergreift.

3. (Klingmüller[13]).

Er beobachtete zweimal nach subkutaner Einspritzung von Salvarsan in die Rückenhaut Zoster. Im ersten Fall entstand nach 3 ccm von 0,6 Salvarsan in alkalischer Suspension mit Glycerin 5—6 Tage nachher ein Intercostalzoster am Rücken. Beim zweiten Fall fand sich folgendes merkwürdige Verhalten: $2^1/_2$ Monate nach subkutaner Salvarsaninjektion Nekrose. Einige Tage später Zoster um die Perforationsöffnung. Drei Tage vorher war der achtjährige gesunde Sohn gleichfalls an Intercostalzoster erkrankt. Der zweite Fall ist wohl als reiner Zoster nach Salvarsan nicht zu verwerten. Dagegen spricht zunächst die nach einer nur einmaligen kleinen Dosis als viel zu lange in Betracht kommende Incubationszeit; dann kann sowohl die Nekrose als auch die gleichzeitige Erkrankung des Sohnes als ursächliches Moment herangezogen werden.

Besonders hat sich Bettmann[23] für das Auftreten von Zosteren nach Salvarsan interessiert, der unter 180 Injektionen von Salvarsan folgende 2 Fälle von Herpes zoster gesehen hat.

Fall 1.

48jähriger Patient, Infektion mit Lues Februar 1907. Ausgedehntes maculo-papulöses Exanthem, Angina und Iridis specifica.

29. August subkutane Injektion von 0,6 Salvarsan in die Glutaealgegend. Temperatur 37,5.

31. August schwinden Angina und Hautsymptome.

2. September ohne Temperatur, Ausbruch eines rechtseitigen Zoster thoracicus. Verlauf typisch.

Fall 2.

Patient 54 Jahre, Infektion mit Lues vor 25 Jahren.

10. Oktober 1910 0,5 Salvarsan nach Wechselmann glutaeal. Kein Infiltrat der Injektionsstelle.

18. November 0,5 Salvarsan in Oleum sesami unterhalb der Scapula. Keine Temperatur.

22. November starke Schmerzen rechts nahe der Wirbelsäule, den Rippen entlang ziehend.

23. November Zunahme der Schmerzen, typischer Zoster in der Höhe der rechten 4. und 5. Rippe. In den nächsten Tagen noch weitere Schübe von Bläschen, sodaß ein typisches Zosterband resultierte.

Ende 1912 hatte ich Gelegenheit, einen dritten Fall in der Bettmannschen Klinik zu beobachten, der geeignet ist uns die Schwierigkeiten in der Frage des Zoster nach Salvarsan und des Arsenzoster vor Augen zu führen, und deshalb eine eingehende Würdigung verdient.

Es handelt sich um eine 35jährige Patientin mit folgender Anamnese: Vater an unbekannter Krankheit, Mutter an Phthise gestorben. Will als Kind Diphtherie gehabt haben; im Alter von 15 Jahren Gelenkrheumatismus, der über ein Vierteljahr bestand. Mit $19^1/_2$ Jahren erste Menstruation, regelmäßig, Blutabgang durchschnittlich stark. Patientin war von jeher blutarm. Vor 6 Jahren machte Patientin eine Bauchoperation durch, anscheinend wegen Appendicitis. Patientin hat zwei Geburten durchgemacht; das erste Kind ist gesund und z. Zt. 15 Jahre alt; das zweite starb im Alter von 3 Monaten. Seit einigen Jahren leidet Patientin an Kopfschmerzen, besonders bei der Menstruation, die in Intervallen von 6—7 Wochen auftritt. Die Anamnese auf Lues läßt im Stich.

Patientin seit 4 Jahren kinderlos verheiratet, Maritus 66 Jahre.

Vom 13. November bis 29. Dezember 1911 wurde unsere Patientin in der chirurgischen Universitätsklinik zu Heidelberg wegen Muskelsyphilis behandelt. Es wurde oberhalb des linken Kniegelenks im Ansatzgebiet des Musculus quadriceps ein hühnereigroßer derber, auf Druck sehr schmerzhafter Tumor gefunden, und durch Probeexcision und positiven Wassermann die Diagnose Lues gesichert. Nach spezifischer Behandlung ging der Tumor allmählich zurück, die Beweglichkeit wurde freier, und die im ganzen linken Oberschenkel bestehenden Schmerzen besserten sich.

Am 23. August 1912 auf Antrag der Patientin Nachuntersuchung:

Patientin wies dem Sitze des beschriebenen gummösen Herdes entsprechend ein etwa zweimarkstückgroßes, unregelmäßig begrenztes und von einer schmalen geröteten Zone umrandetes Geschwür auf, dessen Grund neben einzelnen Granulationen zentral einen speckigen Belag zeigte; die normal gefärbte Umgebung war auf Druck sehr schmerzhaft. Die linken Inguinaldrüsen waren vergrößert. Außerdem fiel bei der Patientin eine belegte Stimme auf, die sie auf eine vor vier Jahren überstandene Halskrankheit zurückführt.

Zu Hause hatte Patientin Schmerzen und Gehstörungen, die dem gummösen Prozeß entsprachen. Dazu machte sich bei der Patientin eine große Mattigkeit, Nervosität und Arbeitsunfähigkeit bemerkbar. Patientin wurde dann zur Behandlung und Begutachtung der Universitätshautklinik überwiesen und wurde am 20. November 1912 aufgenommen.

Status: Es handelt sich um eine mittelgroße Frau von schwächlichem Körperbau und dürftigem Ernährungszustand, anämischem Aussehen. Beim Gehen wird das linke Bein geschont und etwas nachgezogen. Oberhalb der Patella eine 8 cm lange lineare Narbe, die nach unten in eine walnußgroße gerötete, gut vernarbte Fläche übergeht; entsprechend dieser Narbe eine leichte Infiltration. Bewegung im Kniegelenk findet Patientin schmerzhaft. In der rechten Unterbauchgegend eine 10 cm lange pararektale Narbe, anscheinend von einer Blinddarmoperation herrührend.

Atmung und Zirkulation: Von spezialärztlich interner Seite wurde eine abgeheilte Lungenaffektion sowie eine Mitralstenose festgestellt; die Herzaktion nicht beschleunigt; der Puls regelmäßig, doch klein und weich.

Nervensystem: Pupillen sind gleich groß, mittelweit, reagieren gut auf Licht und Konvergenz. Lid-, Rachen- und Bauchdeckenreflexe etwas herabgesetzt. Patellarreflexe gesteigert. Kein Klonus. Babinski nicht auslösbar.

Digestion: Gebiss defekt; Zähne wackelig. An den Bauchorganen nichts weiteres nachweisbar.

Am 20. November 1912 wurde bei der Patientin mit einer spezifischen, kombinierten Quecksilber-Salvarsankur begonnen. Wassermann war am 26. XI. im Blutserum stark positiv. Es wurde jeden Tag 4 gr Unguentum cinereum eingerieben.

26. XI. Dos. IV Neosalvarsan intravenös; darauf Kopfschmerzen; abends Temp. 37,2.

27. XI. Morgentemp. 37,4. Kopfschmerzen.

3. XII. Dos. IV Neosalvarsan; Erbrechen, Durchfall, kein Fieber.

9. XII. Stomatitis! Aussetzen mit Quecksilber.

10. XII. Dos. VI Neosalvarsan; Schmerzen in den Beinen, Erbrechen und Durchfall. Temp. in der Achselhöhle 37,6.

11. XII. Temp. in der Achselhöhle 38,0, rektal 37,2.

12. XII. Auftreten eines Herpes zoster dexter unter geringen lokalen Reizerscheinungen:

Es finden sich im ganzen drei Herde von kleinen roten Papelchen mit gerötetem Hof und geschwelltem Grund, die bald zu Bläschen werden. Der größte Herd zwei Finger breit oberhalb des Endes des ersten Drittels der Verbindungslinie der spina ant. sup. und Nabel; er teilt sich in einen größeren Bezirk oben und in einen kleineren unten. Der ganze Herd ist ungefähr halbmondförmig und mehr entzündet als die anderen. An der Mitte der Verbindung von Spina post. sup. und Dorn des letzten Lendenwirbels zwei mehr bandförmig angeordnete Herde, 4 cm lang, 1 cm hoch, etwas weniger entzündet. In der Inguinalgegend unterhalb des großen Herdes zwei kleine, aus einigen Bläschen bestehend. Die Gesamtordnung ist bandförmig.

15. XII. Stomatitis im Zurückgehen begriffen. Die Herpesbläschen beginnen einzutrocknen. Klagen über Schmerzen in den Seiten und beiden Beinen.

Patientin wurde am 16. Januar 1913 entlassen. Sie war inzwischen wieder einmal klinisch und einmal ambulant in Behandlung, hat im ganzen noch weitere 5 Dosen Neosalvarsan injiziert bekommen, doch bis jetzt kein Rezidiv von Herpes zoster gezeigt.

Die Quecksilberstomatitis bestand fort, während der Erfolg der antiluetischen Kur ein leidlich guter war. Das Aussehen wurde gebessert, das Gewicht etwas vermehrt. Am linken Oberschenkel gingen Infiltration und Schmerzen zurück; die Bewegungen wurden freier.

Dagegen besteht immer noch Niedergeschlagenheit, Mattigkeit, Kopfweh, Schwindelanfälle. Die Wassermannsche Reaktion ist immer noch positiv.

Wir finden also bei einer Frau in mittleren Jahren, die schwächlich, schlecht genährt, anämisch ist und Störungen des Allgemeinbefindens im Sinne einer Labilität des Nervensystems zeigt, bei sicher vorhandener tertiärer Lues und kombinierter Quecksilber-Salvarsantherapie einen mit Störungen der Temperatur und des Darmtraktus und leichten lokalen Beschwerden einhergehenden einseitigen, typischen Herpes zoster lumbo-abdominalis dexter, der in wenigen Tagen typisch verläuft und im Verlaufe eines halben Jahres trotz ungehinderter Fortsetzung der Arsenmedikation kein Rezidiv mehr zeigt.

Es frägt sich nun: Kommt Arsen allein als ätiologischer Faktor in Betracht, oder auch die Quecksilber-Behandlung, die Lues und die latente hysterische Veranlagung. Auch die rauhe Jahreszeit wäre als begünstigend in diesem Sinne aufzufassen; sieht man doch im Frühjahr und Herbst öfters geradezu Epidemien von Herpes zoster, wie das besonders Kaposi [14]) hervorhebt.

Man kann sich vorstellen, daß Lues und Quecksilber mit ihren ätiologischen Beziehungen zu Krankheiten der Haut und des Nervensystems einmal eine Affektion wie die des Zoster hervorrufen können, wenn auch etwas bestimmt Beweisendes nicht vorhanden ist. Auch die funktionellen Neurosen kann man mit dem Zoster in Beziehung bringen. Dies mag kurz ein Fall aus der hiesigen Hautklinik demonstrieren:

Ein Junge von etwa 10 Jahren, der immer etwas nervös war, erkrankte mehrmals von Zeit zu Zeit an einem Herpes labialis (rezidivans in loco), und zwar steigerte sich jedesmal seine Nervosität vor und während der Herpeseruption zu beinahe choreiformer Unruhe, Aengstlichkeit,

Unfolgsamkeit und geringem Auffassungsvermögen. Da der Herpes simplex, zu dem der Herpes labialis zu rechnen ist, anatomisch und ätiologisch mit dem Zoster eng verwandt ist, würde dieser Fall für einen Zusammenhang sprechen, wenn man sich auch nicht ganz einfach vorstellen kann, wie die funktionellen Neurosen eine Wirkung auf das Spinalganglion ausüben sollen, und die müßte nach unserer heutigen Auffassung der Entstehung des echten Herpes zoster doch gegeben sein, während man sich die Entstehung des Herpes simplex durch vasomotorische und lokaltrophische und sensible Einflüsse von Seiten des Nervensystems wohl denken kann.

Auch dem Injektionsfieber wäre eine gewisse Rolle zuzuschreiben.

Gegen Lues als alleinige Ursache spricht in unserem Fall der Umstand, daß die Patientin schon Jahre lang syphilitisch infiziert sein mußte und daß sie im tertiären Stadium war, das wenigstens direkt durch das Virus selbst selten Zosteren hervorzurufen pflegt. Man müßte da schon eine mechanische Beeinflußung des Spinalganglions oder Nervenstamms durch einen gummösen Prozeß annehmen, für den sonst kein Symptom zu finden ist. Mit Quecksilber war die Patientin schon in der chirurgischen Klinik behandelt worden, ohne herpesartige Erscheinungen zu bekommen, und überdies war die letzte Schmierkur wenige Tage vorher wegen Quecksilberstomatitis unterbrochen worden; immerhin läßt dies doch auf eine gewisse Empfindlichkeit der Patientin gegen Quecksilber schließen.

Die Neurose war einmal leichterer Art, wurde durch die Herpeseruption nicht beeinflußt und hätte bei ihrem jahrelangen Bestehen ebenfalls schon früher einen Zoster provozieren können. Im übrigen ist die Zosterätiologie wenigstens der funktionellen Neurosen recht unwahrscheinlich; sie geben wohl eher wie auch in unserem Fall nur ein unterstützendes Moment für die Entstehung des genuinen Zoster ab.

Injektionsfieber bestand die beiden ersten Male nicht und war, wenn überhaupt vorhanden, das dritte Mal kaum von den Allgemeinwirkungen einer gewissen Arsenintoxi-

cation zu trennen. Außerdem sind die Magen-Darmsymptome als Arsenwirkungen anzusprechen, zumal da diese schon bei der zweiten Injektion aufgetreten waren. Von Bedeutung ist auch das Erscheinen der Zosteraffektion so kurze Zeit nach der Arsenapplikation; wenn auch die Wirkung dieser Noxe in den meisten Fällen eine mehr chronische ist, so scheint doch die Salsvarsaninjektion eine raschere Wirkung zu haben wie die gewöhnlichen Arsenmittel.

Wir haben also in unserem Fall dem Arsen und damit dem Salvarsan einen dominierenden Einfluß auf die Entstehung des Herpes zoster zuzuschreiben, wenn wir auch zugeben, daß die Lues, die Schmierkur, die Nervosität und die zu Erkältungen disponierende Jahreszeit bei der geringen körperlichen Resistenz der Patientin einen Einfluß auf die Affektion gehabt haben können. Wir kommen ja immer mehr davon ab, die Entstehung einer Krankheit nur einem einzigen ätiologischen Faktor zuzuschreiben und suchen nach Nebenumständen und Nebenursachen.

Diesen Fall inbegriffen haben wir eine Serie von 6 Zosteren nach Salvarsan vor uns, wenn wir von dem bei einer Salvarsannekrose entstandenen Herpes zoster, den Klingmüller mitteilt, absehen. Es sind alles typische Fälle von Zoster arsenicalis. Die Zeit des Auftretens der Eruption nach der ersten Salvarsandosis schwankt zwischen 4 Tagen und $1^1/_2$ Monaten, bewegt sich also innerhalb der später noch genauer zu besprechenden Grenzen der Inkubationszeit des Arsenzoster. Auch die Lokalisation der Bläschenaffektion ist die typische mit der gewöhnlich festzustellenden Bevorzugung von Brust und Rücken. Nebenerscheinungen wie Gürtelschmerzen, Gelenkschmerzen, leichte Intoxicationserscheinungen kommen ebenso bei dem Zoster, der durch die bis jetzt üblichen Arsenpräparate hervorgerufen ist, vor.

Wir sehen also, daß Zoster nach Salvarsan nichts besonderes ist und zwanglos in den Zoster arsenicalis eingereiht werden kann. Um also die Symptomatologie und die für das Verständnis der toxischen Salvarsanwirkung

so wichtige Art der Entstehung des Zoster nach Salvarsan im Vergleich mit dem Zoster gewöhnlicher Aetiologie kennen zu lernen, tun wir bei der großen Seltenheit des Auftretens eines Zosters nach Salvarsan gut daran, eingehend uns mit der Frage des Herpes zoster arsenicalis überhaupt zu beschäftigen.

Wollen wir uns über die Rolle des Arsens bei dieser Affektion klar werden, so müssen wir, systematisch möglichst viele Fälle aus der Literatur nach dieser Richtung hin durchforschen.

Ich habe aus der inländischen Literatur 31 Fälle von echtem Herpes zoster nach Arsengebrauch und Salvarsanmedikation zusammenstellen können. Dazu kommt der eben beschriebene Fall und ein Fall aus dem Knappschaftskrankenhaus in Zabrze, dessen Mitteilung ich der Freundlichkeit des Herrn Dr. Hochgesand vom hiesigen Diakonissenhaus zu verdanken habe. Indessen sind die 33 Fälle für unsere Betrachtung nicht gleichwertig, da bei einigen, allerdings dem größeren Teil mehr oder weniger genaue Krankengeschichten und anamnestische und therapeutische Angaben vorliegen, bei dem kleineren Teil der Fälle aber nur die Tatsache des Zoster und der Arsenmedication mit wenigen oder keinen begleitenden Momenten vermerkt ist, was eine kritische Betrachtung der einzelnen Fälle erschwert. Jedoch sind alle Angaben von gewissenhaften und wahrheitstreuen Beobachtern gemacht, sodaß ich sie ohne großes Bedenken für meine Darstellung verwerten kann. Ich werde natürlich aus dem kleinen lückenhaften Material keine große klinische, ätiologische und statistische Schlüsse ziehen können, doch kann eine Zusammenstellung der bescheidenen Ergebnisse immerhin von Nutzen für die weitere Erforschung der Frage des Arsenzoster sein.

Es handelt sich nun zunächst darum, festzustellen, ob man es in den vorliegenden Fällen auch wirklich mit typischen Verlaufs- und Lokalisationsformen des echten Herpes zoster zu tun hat. Um diese Frage zu beantworten, müssen wir Alter und Geschlecht der betreffenden Patienten, die Inkubationszeit der Affektion vom ersten Tage der

Arsenmedikation an, die Prodrome und Begleitsymptome der Zostereruption, die Art und Verteilung der Efflorescenzen und den Verlauf berücksichtigen.

Das Alter ist in 27 Fällen zu ermitteln gewesen; die Altersgrenze bewegt sich dabei zwischen 8 und 65 Jahren, weist also für unsere Krankheit nichts besonderes auf. Die Verteilung auf die einzelnen Lebensjahre ist ziemlich gleichmäßig. Auch das Geschlecht scheint keine besondere Rolle für die Disposition zu Zoster arsenicalis zu spielen.

Die Dauer der Therapie vom Tage der ersten Arsenmedikation an gerechnet ist in den einzelnen Fällen recht verschieden lang und auch im ganzen genommen dem Verhalten bei Herpes zoster gewöhnlicher Ätiologie nicht gleich; das ist ganz erklärlich, da der infektiöse Zoster im allgemeinen ein akutes Ereignis ist, während wir es hier je nach der Art der Therapie und Resistenz der Personen häufig mit einer chronischen Einwirkung der Noxe zu tun haben.

Nur in 10 Fällen trat nach kürzerer Zeit als 1 Monat der Zoster ein. 1 Monat und mehr ließ die Arsenwirkung in 6 Fällen auf sich warten, ebenso oft mehrere Monate und 3 mal ein halbes Jahr und darüber; in den zwei letzten Fällen, wo ich Angaben darüber finde, handelte es sich einmal um 11 Monate und 1 mal sogar um 2 Jahre. Dabei ist von Interesse, daß 2 mal in diesen Fällen das Arsen vor Ausbruch des Zoster ausgesetzt worden war, 1 mal sogar 30 Tage lang; dies sagt natürlich bei der chronisch cummulierenden Wirkung nicht viel gegen die Rolle des Arsens, zumal dieses ja längere Zeit im Körper verweilt.

Von eigentlichen länger dauernden ausgesprochenen Prodromen ist bei den genannten Fällen keine Rede. Die den Herpes begleitenden Symptome sensibler Natur zusammen mit Störung des Allgemeinbefindens setzten kurz vor oder mit dem Ausbruch der Affektion ein, in wenigen Fällen bestanden sie längere Zeit oder begannen erst während des Zurückgehens der Efflorescenzen. Derartige Zustände traten in 14 von 29 Fällen mit genaueren ver-

wertbaren Angaben auf. Dabei sind die einfachen Zosterwirkungen nicht restlos von den Wirkungen der Arsenidiosynkrasie und Intoxikation zu trennen. Sieht man nach Möglichkeit davon ab, so handelt es sich hauptsächlich um leichtes Fieber, stechende und ziehende Schmerzen, Sensibilitätsstörungen, Brennen, Jucken, Druckempfindlichkeit, Achseldrüsenschwellungen, allgemeines Unbehagen, abwechselnde Hitze und Kälte, alles Symptome, die mit einer gewissen Regelmäßigkeit beim typischen infektiösen Zoster vorkommen und uns hier für die Diagnostik von Wert sind.

Weiter ist für unsere Fragestellung die Art und Verteilung der Herpeseruption von Wichtigkeit. In 24 Fällen ist die Art und der Sitz der Affektion näher angegeben. Wenn man die einzelnen von dem Bläschenausschlag befallenen Körperregionen jedesmal an sich in Rechnung bringt ohne Rücksicht zu nehmen, ob es sich um dasselbe oder ein anderes Individuum handelt, so ergibt sich, daß sich in unseren Fällen die Affektion 36 mal auf verschiedene Lokalisationsmöglichkeiten verteilt. Dabei findet sich in 20 Fällen ein Zoster pectoro-dorsalis (intercostalis), 3 mal ein lumbalis, 2 mal ein nuchalis, humeralis, clavicularis, iliacus glutaealis, 1 mal ein ophthalmicus (Trigem. I), femoralis, scapularis. 1 mal findet sich die Angabe eines Herpes zoster totalis von der Stirn bis zur Mitte der Handwurzel. Abgesehen von dieser letzten Lokalisation, die, wenn auch einseitig, doch ein atypisches Bild bietet, sitzen also in den genannten Fällen die einzelnen Efflorescenzen an Körperstellen, die gut zum Verlauf bestimmter Nervenendausbreitungen in Beziehung gebracht werden können und entsprechen so dem gewöhnlichen Bild des Zoster. Die Vorliebe der Affektion für Brust und Rücken tritt in der kleinen Statistik auch deutlich hervor.

Die Art der einzelnen Zostereruptionen läßt sich am besten gemeinsam mit ihrem Verlauf betrachten. In den meisten Fällen handelt es sich um die bekannten gruppierten Bläschen, die eintrocknen und ohne Narbenbildung vollständig abheilen. Dabei war auch der Verlauf des ganzen Prozesses ein typischer. In 2 Fällen bildete sich

ein Zoster gangränosus aus; in dem einen Fall trat diese Komplikation sehr rasch ein und nahm, da die Affektion an sich sehr ausgedehnt war, einen bedrohlichen Charakter an, was noch durch die Mitbeteiligung des Auges (Trigeminus I) verstärkt wurde; es kam zu Ulcerationen und Nekrosen und teilweise narbiger Ausheilung. Bemerkenswert ist dabei, daß es mehrfach zu Nachschüben kam, die immer kleinere Bläschengruppen darboten. Ein dritter Fall zeigte als Endresultat pigmentierte Narben. Endlich kam es in einem vierten Fall noch einmal zu einem Nachschub, der ebenso wenig wie das oben erwähnte Phänomen für die Frage der Zosterrezidive in Betracht kommen kann, da er ja bei noch bestehenden Zostererscheinungen auftrat und als eine Art fraktionierter Arsenwirkung aufzufassen ist. Ueberdies ist ja für Herpes zoster charakteristisch, daß seine Efflorescenzen eine verschiedene Entwicklungsreife zeigen, was nur durch verschiedene allerdings rasch aufeinanderfolgende Schübe zu erklären ist. Wir sehen also doch bei dem Arsenzoster in einzelnen Fällen kompliziertere Krankheitsbilder und Verläufe, als man es vom Zoster gewöhnlicher Ätiologie her gewohnt ist. Man kann sich das so erklären, daß bei einem so spezifischen Agens, wie es das Arsen darstellt, viel schwerer Personen mit Arsenidiosynkrasien getroffen werden, während bei dem unbestimmten Virus des gewöhnlichen Zoster eine Ueberempfindlichkeit höchstens bei rheumatisch veranlagten Individuen sich finden kann. Ferner kann bei genügend starker Arsenwirkung die Affektion als Intoxikationserscheinung auch einmal höhere Grade erreichen.

Die vorliegenden Zosterfälle unterscheiden sich also in all den besprochenen Punkten nicht nennenswert von dem typischen Herpes zoster; da überdies auch die geringen Abweichungen meistens ihre Erklärung in der Eigenart der Arsenwirkung finden, hindert uns nichts, die Fälle unserer weiteren Besprechung ohne Bedenken zugrunde zu legen.

Es frägt sich nun zunächst, bei welchen Krankheiten unter diesen 33 Fällen und wie häufig bei den einzelnen Krankheitsformen Herpes zoster arsenicalis beobachtet

wurde, und ob den mit Arsen behandelten Krankheiten an sich ein Einfluß auf den Ausbruch der Zostereruption zuzuschreiben ist. Außerdem ist von Interesse zu sehen, ob neben der Arsenmedikation in unseren Fällen eine Therapie getrieben wurde, die auch unter Umständen Herpes zoster verursachen könnte. Man macht dabei am besten eine Einteilung in die Krankheiten, welche aller Erfahrung nach keine Beziehung zu Zoster aufweisen, und solche, die ätiologisch in Betracht kommen können.

In der ersten Gruppe ist an erster Stelle die Psoriasis zu nennen, bei deren Arsenbehandlung in 11 Fällen ein Zoster sich finden ließ. Von einer Beziehung von Psoriasis zum Herpes zoster ist nichts bekannt; um so auffallender ist es, daß bei einem dieser Fälle nach dem Abklingen der Zostereruption die Zona ganz das Aussehen von Psoriasis bekam. Da überdies die Arsenätiologie in diesem Fall wegen anderer Entstehungsmöglichkeit des Zoster nicht ganz sicher ist, will ich ihn anführen, wie ihn Nielsen [16] mitgeteilt hat.

22jähr. Diener mit Psoriasis. Behandelt mit Mixt. arsenicalis und Liquor arsenic. kalic. Tr. ferri pomati; ferner Salben- und Bäderbehandlung. Der Arsenik wurde seponiert und Patient bekam feuchte Packungen mit ebensolchen Abreibungen. Nach wenigen Tagen dieser Behandlung entstand im Anschluß an eine Abreibung plötzliches Unwohlsein mit Kälte und Hitze und jagenden Schmerzen vom Rücken nach der Brustgegend, wonach sich eine reichliche Eruption von Zoster zeigte, die sich von der Mitte der Columna gürtelförmig über die Vorderfläche der Brust erstreckte. Eine Woche später hatte der Zostergürtel ganz das Aussehen von Psoriasis bekommen.

Wir sehen also, daß in diesem Fall Gelegenheit zu einem gewöhnlichen sogen. rheumatischen Zoster gegeben war und können ihn nicht als ausschließliche Arsenfolge ansprechen. Das Aufflackern der Psoriasis an der Stelle der Zona — und so kann man wohl die genannte auffällige Erscheinung deuten — will nicht viel sagen, wenn man annimmt, daß die Zostereruption ihren Sitz für die Inokulation der Psoriasis an dieser Stelle besonders em-

pfänglich gemacht haben kann. Immerhin könnten auch die Zostereffloreszenzen beim Eintrocknen dem Bild der so variabeln Schuppenflechte bei oberflächlicher Betrachtung entsprochen haben; jedenfalls liegt kein Grund vor, dadurch auf den Gedanken eines Zusammenhangs von Zoster und Psoriasis zu kommen.

Auch in den übrigen Psoriasisfällen war noch andere Therapie getrieben worden, so: Chrysaropin, Pyrogallus, Teer, lauwarme Bäder, alles nicht ganz differente Mittel für Haut- und Nervensystem, sodaß wir auch hier mit aller Bestimmtheit das Arsen als alleiniges Moment nicht vor uns haben. Doch diese Möglichkeit ist von geringer Bedeutung, wenn man bedenkt, daß nach Nielsen[6] unter 557 mit Arsen behandelten Psoriasisfällen in 10 Fällen ein Zoster, unter 220 nicht mit Arsen behandelten kein Zoster entstand, wo doch sicher die meisten dieser 777 Fälle nebenher mit den oben angeführten Medikamenten behandelt worden sind. Auch der 11. Psoriasisfall, mitgeteilt von Juliusberger[17], ist abgesehen von der Arsenmedikation einer ähnlichen Therapie unterworfen gewesen.

Zu der ersten Gruppe der nicht mit Zoster einhergehenden Krankheiten gehören auch die Formen des Lichen ruber; er hat sich in den 30 Fällen 6 mal mit Zoster arsenicalis kombiniert. Wir haben also in 17 von 33 Fällen Psoriasis und Lichen ruber vor uns, was gar keinen Schluß zuläßt, da diese Krankheiten mit Vorliebe mit Arsen behandelt werden und so relativ häufig zu Arsenwirkungen Anlaß geben können.

Einmal in einem Fall von Rasch[18] gab ein juckendes Hauterythem Veranlassung zu Arsenmedikation mit konsecutivem Herpes zoster. Ein Bindeglied zwischen der ersten und zweiten Gruppe der mit Zoster einhergehenden Krankheiten bildet in der Kasuistik das maligne Lymphom und die Lues, deren Beziehungen zum Herpes zoster nicht ganz klar sind, die aber als den Körper stark mitnehmende Allgemeinerkrankungen zu allen möglichen Hautaffektionen und so auch zu Herpes disponieren können; dazu kommt, daß beide durch die Einwirkung auf das Nervensystem, das maligne Lymphon durch seinen Tumorcharakter, die

Lues durch ihre tertiären Veränderungen indirekt den Zoster hervorrufen können; bei der Lues spielt natürlich auch die gleichzeitige Quecksilbertherapie eine gewisse Rolle.

Es finden sich drei Fälle von malignem Lymphom, bei denen die Arsentherapie schwerere Erscheinungen des Zoster mit anderen Arsennebenwirkungen hervorrief; es scheint also, auch wenn man die lange Arsenmedikation bei einer so chronischen Krankheit berücksichtigt, dabei doch eine besondere Disposition für Bläschenausschläge vorhanden zu sein im Sinne der oben angeführten Gründe. Die Lues war 6 mal die Ursache der Arsentherapie, und zwar einmal primäre, einmal sekundäre, dreimal tertiäre Syphilis; in einem Fall von Lues ist das Stadium nicht näher angegeben. Die Zosteren hatten dabei keinen besonderen Charakter. Wir haben also in dieser Uebergangsgruppe 9 Fälle, bei denen die bestehende und mit Arsen behandelte Krankheit zwar ein unterstützendes Moment für das Auftreten des Zoster bilden, aber kaum als selbständige Ursache in Betracht kommen kann.

Etwas anders steht es mit dem Rest der mit Arsen behandelten Zustände, weil diese als Nervenfälle in Beziehung zu dem neurogenen Herpes zoster gebracht werden können. Es handelt sich zweimal um Hysterie, 2 mal um Neurasthenia sexualis und 3 mal um Chorea minor. Doch muß man auch hier vorsichtig sein, wenn man glaubt, in diesen Affektionen einen der Arsenätiologie gleichwertigen Faktor gefunden zu haben. Sie sind eben für uns bis jetzt als funktionelle Neurosen noch kein organisch und anatomisch faßbares Krankheitsbild, und wir müssen doch wenigstens beim echten Herpes zoster eine vorstellbare Noxe haben, die in irgend einer Weise am Spinalganglion angreift. Klarer sind natürlich die Beziehungen von Herpes simplex zu den Neurosen, da man einzelne nicht einem bestimmten Nervengebiet entsprechende Bläschengruppen mit direkten sensiblen und trophischen Störungen in Einklang bringen kann. Dafür spricht auch eine kleine Statistik von Gerhardt[19]), der unter 31 mit Arsen behandelten Choreakranken 8 Fälle von Zoster simplex sah; bei der

relativen Seltenheit von Herpes simplex arsenicalis kann man angesichts des hohen Prozentsatzes der Bläschenaffektionen in diesen Fällen der Chorea einen ziemlich sicheren Einfluß auf die Entstehung der Eruptionen zuschreiben.

Es ergibt sich also aus diesen Betrachtungen wenigstens für den echten Herpes zoster ein dominierender Einfluß der Arsentherapie, wenn auch in der Hälfte der Fälle der Einfluß der behandelten Krankheiten nicht ganz sicher auszuschließen ist.

Um nun die kausale Rolle des Arsens noch weiter zu sichern, ist es nötig nachzusehen, welche Arsennebenwirkungen sich geltend machten. Wichtig ist es auch sich über die Art und Dosis der Arsenmedikation in den einzelnen Fällen klar zu werden und das Ergebnis mit der Schwere der Zosterfälle und der Intoxikationserscheinungen in Einklang zu bringen.

Es traten in 11 Fällen Arsennebenwirkungen ein. Man macht dabei am besten eine Einteilung in Allgemeinintoxikationserscheinungen, die nicht viel für die Rolle des Arsens bedeuten, in lokalisierte Wirkungen, wie sie auch sonst nach differenten Medicationen einzutreten pflegen, endlich in die Erscheinungen, die gerade für Arsen charakteristisch sind.

Intoxikationserscheinungen zeigten sich in drei Fällen; sie waren in einem Fall leichterer Art, wiederholten sich aber bei chronischem Arsengebrauch mehrmals. Der zweite Fall ist der am Anfang meiner Besprechung beschriebene und es genügt wohl darauf hinzuweisen. Besonders stark war die Arsenidiosynkrasie im dritten Fall. Es kam hier in kurzer Zeit zu Kopfschmerz, Husten, Nasenbluten, Erbrechen, Durchfall und Fieber und starkem Darniederliegen des Allgemeinbefindens.

Lokalisierte Störungen sind in 9 Fällen angegeben; es handelt sich in der Hauptsache um Affektionen der Haut; es traten zweimal generalisierte Bläschenausschläge auf, das eine mal in einem sehr schweren Fall mit entzündlichem Oedem und zosterartigem Übergang der Efflorescenzen in den gleichzeitig bestehenden Zosterausschlag.

Ein drittes Mal zeigten sich nur an wenigen Stellen herpesähnliche Bläschengruppen (Katzenstein[28]). 2 mal kam es zu einer großblasigen Eruption, die in dem einen Falle mehrere Male bei lange dauernder Arsenmedication vor dem Ausbruch des Zoster sich zeigte; im zweiten Fall handelte es sich um regelrechte bohnengroße Pemphigusblasen, die zwischen den einzelnen Gruppen der bestehenden Zona auftraten. Einmal ist in den Angaben die Rede von roten erbsengroßen Knoten (Nielsen[16]), über deren Beziehungen zu Arsen ich nichts habe finden können. Ein anderer besonders schwieriger Fall, bei dem es zu Ulcerationen und Nekrosen der Conjuctiva und Sklera kam, gehört nicht hierher, weil dies die Wirkung des Zoster trigemini I selbst war. Auf Lokalisationen der Arsenwirkung in den inneren Organen läßt in 2 Fällen das Vorkommen von Diarrhoeen und Cardialgie schließen.

Als charakteristische Folgen des Arsens fanden sich neben einer leichten Bindehautinjektion und einer ausgebildeteten Conjunctivitis drei mal Keratosen und Hyperkeratosen, einmal der Hand und der Fußsohlen, zweimal Keratosis palmaris. Von den für Arsen so typischen Melanosen ist nichts erwähnt; doch finden sich in der Literatur Angaben von gleichzeitigem Vorkommen von Melanosen und Herpes zoster. So wird bei der Reichensteiner Arsenvergiftung, wo die Melanosen überaus häufig waren, das Vorkommen von Arsenzosteren durch Geyer[20] erwähnt; auch Nielsen[21] spricht sich gelegentlich einer Abhandlung über Melanosen und Keratosen für das Auftreten dieser Affektionen zusammen mit Zoster- und anderen Erscheinungen der Haut und des Nervensystems aus. So sehen wir die Forderung der Koincidenz von Arsenzoster mit den verschiedensten anderen Wirkungen des Arsens reichlich erfüllt.

Bei dieser Gelegenheit lassen sich auch einige Fälle von Herpes simplex, mitgeteilt von Gerhardt[19], besprechen, der ja mit dem Zoster so viele Berührungspunkte hat, daß seine Beziehung zu Arsen unseren Beweis des Arsenzoster zu stützen geeignet ist. Es handelt sich dabei drei mal um Intoxikationen; einmal zeigte sich ein Herpes patellaris,

2 mal ein Herpes labialis. Bei einem Fall traten an den Rändern beider Füße mehrere bis Fünfmarkstück große Blasen auf; es kann also auch dabei zu Arsennebenwirkungen kommen. Ferner habe ich schon oben erwähnt, daß nach Angaben von Gerhardt unter 31 Choreakranken 8 Fälle von Zoster simplex auftraten. Dabei war Sitz der Bläschengruppen: 3 mal Mundwinkel, 1 mal Uunterlippe, 1 mal linker Ober- und Unterschenkel und rechtes Knie, 1 mal rechter Oberarm und beide Hände; 1 mal erfolgten zwei Ausbrüche an Unterlippe und Nase, ein Kranker hatte zu verschiedenen Zeiten 3 Ausbrüche, rechte Unterlippe, linke Oberlippe und dann wieder die rechte Unterlippe. Nur in einem Fall ging mit der Herpeseruption eine zweitägige Steigerung der Temperatur auf 38,3 einher; die übrigen verliefen fieberlos. In einem weiteren Fall, den Gerhardt bespricht, verband sich eine Bläschengruppe (Zoster febrilis) am oberen Augenlid mit vorübergehender Abducenslähmung. Wir haben also 12 Fälle von Herpes simplex, die während einer Arsenbehandlung entstanden sind und von denen einer mit Sicherheit, zwei nur bedingt Arsennebenwirkungen zeigten.

Auch sonst scheint in der Literatur der Arsenwirkungen der Zoster simplex eine Rolle zu spielen; wenigstens sind bei den Reichensteiner Zosterfällen (Geyer[20]) einseitige und doppelseitige erwähnt, sodaß man, da für den echten Zoster, von wenigen Ausnahmen abgesehen, Einseitigkeit im allgemeinen eine strenge Forderung ist, auch dabei Fälle von Herpes simplex anzunehmen genötigt ist. Also auch den dem Zoster verwandten Herpes simplex sehen wir zuweilen durch Arsen bedingt und von anderen Arsenwirkungen begleitet, und sehen so auch von dieser Seite aus die Möglichkeit eines Zoster arsenicalis gesichert.

Welche Arsenpräparate kamen nun in unseren Fällen zur Verwendung? Innerhalb ungefähr eines halben Jahrhunderts, über das sich unser Material verteilt, hat natürlich die Art der Arsenmedikation oft gewechselt. Wir finden am häufigsten die Solutio Fowleri, 6 mal per Os, 1 mal subkutan angewendet; 3 mal wurden asiatische Pillen, 5 mal Solutio arsenici natrici gegeben, 5 mal Mixtura

arsenici; außerdem in je 1 Fall Kakodyle de soude in Ampullen subkutan und Liquor arsenici kalic. Tr. pomiferrati. In fünf Fällen wurde Salvarsan gegeben; zweimal subcutan, einmal intramuskulär und zweimal intravenös; in einem Fall Neosalvarsan intravenös. In einem Fall handelte es sich um eine Intoxikation. Ebenfalls als Intoxikation sind die Reichensteiner Zosteren aufzufassen, die zusammen mit anderen ausgesprochenen Arsenwirkungen durch den chronischen Gebrauch arsenhaltigen Trinkwassers hervorgerufen worden waren; dies konnte auch direkt nachgewiesen werden, als nach dem Bau einer neuen Trinkwasserversorgung in Reichenstein die Häufigkeit der Zosteren mit den anderen Zeichen der chronischen Arsenintoxikation verschwand.

Die Dauer der Arseneinwirkung ist bei der Frage der Inkubationszeit schon weiter oben besprochen worden, so das ich darauf verweisen kann. Die Dosierung ist natürlich verschieden stark; es würde zuweit führen, sie im einzelnen zu besprechen. Ein weiteres Argument für die Rolle des Arsen wäre gegeben, wenn man feststellen könnte, daß bei den größten Arsendosen und bei der längsten Anwendungsdauer auch die ausgesprochensten Zosterfälle und Arsennebenwirkungen aufgetreten seien. Dies läßt sich aber bei der Kleinheit des vorliegenden Materials und der teilweisen Ungenauigkeit der Angaben schwer feststellen. Auch über die Wirkung der einzelnen Präparate ist nichts Sicheres auszusagen.

Wenn in der letzten Fragestellung das kleine Material auch im Stiche läßt, so erlaubt es doch auf Grund der obigen Besprechungen die Annahme eines Herpes zoster arsenicalis. Ich weise noch einmal zusammenfassend darauf hin, daß die 33 Fälle im wesentlichen die Eigenschaften von typischen Zosteren zeigten, daß trotz anderer in Betracht kommender Faktoren dem Arsen in erster Linie eine ätiologische Rolle zugeschrieben werden mußte und daß die Nebenwirkungen, die bei den Eruptionen auftraten teils zwanglos auf Arsen bezogen werden konnten, teils absolut charakteristisch für die Rolle des Arsens waren.

Es dürfte von Interesse sein, noch statistische Angaben über die Frage des Arsenzoster zu erhalten: Nielsen hat unter 577 durch Arsen beeinflußten Fällen 10 mal einen typischen Zoster gefunden; Bokai unter 116 Choreakranken in 3 Fällen. Bettmann[23] sah unter 180 subkutanen und intramuskulären Salvarsaninjektionen in 2 Fällen eine Zostereruption. Das sind im ganzen unter 873 mit Arsen behandelten Personen 15 Fälle oder 1,7 %, was der Seltenheit unserer Affektion einigermaßen entsprechen würde.

Eine ganz andere Statistik erhalten wir von Geyer, die mit einer Häufigkeit des Zoster arsenicalis von 15 bis 20 % der unter Arsenwirkung stehenden Personen sehr unwahrscheinlich ist. Unsere Skepsis verstärkt sich noch, wenn wir bedenken, daß diese Statistik bei den Reichensteiner Massenerkrankungen nach den Schätzungen der dortigen Ärzte zusammengestellt worden ist. Dabei sind wahrscheinlich, wie schon oben angeführt, auch die Fälle von Herpes simplex und wohl auch Zosteren, die durch intercurrente Infektionen und sonstige Erkrankungen verursacht waren, mit in Rechnung gezogen worden. Nach dem eben Gesagten ist auch nicht weiter auffällig, daß Gerhardt, der den Begriff Zoster für den genuinen Herpes zoster wie für den Herpes simplex seu febrilis gebraucht, zu einem ähnlichen Ergebnis wie Geyer kommt.

Trotz so vieler Argumente ist der Begriff des Zoster arsenicalis nicht allgemein anerkannt. Der erste der von einer Beziehung der Arsentherapie zu gewissen Zosteren sprach, war Hutchinson. Nach ihm haben sich manche für, andere gegen die Arsenätiologie ausgesprochen, sodaß es nötig ist, die Stellung der hauptsächlichsten Autoren zur Frage des Arsenzosters zu besprechen; zugleich läßt sich dabei ein Bild über die mutmaßliche Art gewinnen, wie man sich das Zustandekommen der Herpeseruption nach Arsen zu denken hat.

Nach Juliusberger ist die Beziehung des Arsens zum Herpes zoster eine sehr unwahrscheinliche; er glaubt, daß zwischen Arsengebrauch und Zoster mehr eine zufällige Koincidenz als ein ätiologischer Zusammenhang vorhanden

ist. Er kann sich nicht erklären, warum das Arsen in einzelnen Fällen gerade bestimmte Ganglien und Nervenzweige angreift und keine diffuse Wirkung hat; seiner Erfahrung nach trat im Tierversuch immer eine umfassende Degeneration ganzer Rückenmarkspartien ein. Dieses Argument hat einige Berechtigung und hat bis jetzt noch nicht widerlegt werden können. Man muß nach einer sorgfältigen anatomischen Untersuchung des Nervensystems mit Kaposi[24] und Bettmann[25] annehmen, daß in der Mehrzahl der genuinen Zosteren irgend eine Läsion des Spinalganglion vorliegt, sei es nun eine Kompression von irgend einem Prozeß in der Columna vertebralis aus, oder sei es ein Entzündungsvorgang, eine Blutung, eine primäre Degeneration im Ganglion oder in den hintern Wurzeln selbst. Die Frage aber, warum nun gerade jene bestimmten Stellen der Nervensubstanz angegriffen werden, betrifft nicht allein das Arsen, sondern jede Schädlichkeit, die unter Umständen einen echten Zoster hervorrufen kann; unter diesen Verhältnissen darf also Juliusberger die Unerklärbarkeit der elektiven Angriffswirkung, die bei jeder Zosterursache besteht, nicht gegen eine ebenfalls ätiologisch in Betracht kommende Noxe ins Feld führen. Ferner spricht Juliusberger davon, daß keine sonstigen Arsensymptome im Verlauf von Arsenzosteren aufgetreten seien; aber er selbst erwähnt in seinen Fällen, daß es in einem Fall mehrmals zu leichten Intoxikationserscheinungen kam und die Arsenmedikation auf seine Anordnung unterbrochen wurde, weiter daß einmal ein Blasenausschlag bei demselben Patienten sich zeigte. Ein drittes Bedenken gegen die Annahme eines Arsenzoster wird in ihm dadurch wachgerufen, daß die Fälle, die er sah, frei von Rezidiven trotz fortgesetzter Arsendarreichung blieben, also durch einen Umstand, den man im allgemeinen gerade im umgekehrten Sinne deutet. Immerhin bleibt ihm auffällig, daß er gerade Zosteren gesehen hat, nachdem die betreffenden Patienten längere Zeit im Krankenhaus sich aufhielten, wo doch eine Infektionsmöglichkeit sehr wenig wahrscheinlich ist. Wir brauchen also die ablehnende Stellung von Juliusberger in der Zosterfrage nicht allzu ernst zu nehmen.

Eine Mittelstellung nimmt Kaposi[14 24] ein, nach dessen Ansicht Zoster in bestimmten Fällen auf Wirkung des Arsens gesetzt werden muß, aber ein direkter Beweis dafür noch nicht erbracht ist. Ihm schließt sich Neißer[14]) an, der trotz einer großen Zahl von Arsenzosteren, die zu beobachten er Gelegenheit hatte, sich kein bestimmtes Urteil darüber bilden konnte; bemerkenswert schien ihm immer, daß all die betreffenden Patienten trotz Weitergebrauchs, ja trotz Steigerung der Arsendosis nur diesen einen Zoster bekamen. Diese letzte Beobachtung ist doppelsinnig; man kann daraus folgern, daß sich der Arsenzoster wie der Zoster gewöhnlicher Ätiologie, der selten rezidiviert, verhält, oder auch darin einen Beweis für die bloße Koincidenz von Arsenmedikation und Zoster sehen wollen, wenn bei längerem und verstärktem Gebrauch von Arsen eine Herpeseruption sich nicht mehr zeigt.

Legen wir Neißer, wie es wohl wahrscheinlich ist, die letzte Auffassung unter, so haben wir schon einen zweiten Autor, dem dies Fehlen von Rezidiven gegen die Arsenätiologie zu sprechen scheint. Doch dieses Argument ist auch nicht stichhaltig, da ebenso wie beim genuinen Zoster auch beim Arsenzoster Rezidive gesehen werden. So führen Fordyce und Stark Rezidive nach Zoster arsenicalis an, und auch Bettmann[29] sah nach einem durch Arsen bedingten Zoster pectoralis einen zweiten im Gebiet des Trigeminus I von derselben Ätiologie. Trotzdem besteht im allgemeinen die Annahme, daß das Fehlen von Rezidiven ein Charakteristikum des typischen Zosters jeglicher Provenienz ist. Ebenso wie man diese Tatsache beim infektiösen Zoster als eine Folge der Immunreaktion ansprechen kann, kann man sie beim Zoster arsenicalis als eine Giftfestigkeit auffassen, zumal das gleiche Verhalten für Jod nachgewiesen ist (Lewin[26]).

Bokai[29] und Eppstein[27] geben die Möglichkeit von Arsenzosteren zu, ebenso Bettmann[15], der in einem Fall einen direkten Beweis für den Zusammenhang zwischen Arsen und Zoster geführt hat. Unbedingt spricht sich Nielsen[16] und Gerhardt[19] für die Rolle des Arsens aus; ihnen schließt sich Lewin[26] an; beide wollen den Arsenzoster als Arzneiexanthem

aufgefaßt wissen. Lewin stellt sich vor, daß das Arsen direkt an der Haut angreift; seiner Ansicht nach ist Arsen hier nachgewiesen worden und kann bei direkter Berührung dieselben Affektionen machen. Ferner sei auch bei anderen Arzneiexanthemen eine Beziehung zu bestimmten Hautstellen und Nervenbahnen vorhanden.

Diese Auffassung mag für die meisten Fälle von Herpes simplex arsenicalis stimmen; doch für den Zoster arsenicalis ist sie unwahrscheinlich. Da hilft uns Gerhardt weiter, indem er für beide Herpesarten einen neuritischen Ursprung anzunehmen geneigt ist. Er findet es auffällig, daß die andere Vergiftung, welche beide Herpesformen erzeugen kann, die Kohlenoxydvergiftung mit Fieber einhergeht und Spuren neuritischer Prozesse hinterläßt. Er schließt daraus, daß durch Arsen und Kohlenoxyd, also durch rein chemische Gifte auf dem Wege der Neuritis Herpeseruptionen erzeugt werden können.

Man kann nun weitergehen und sagen: die Neuritis ist eine Folge von Intoxikationen, wie Arsen, Kohlenoxyd, Blei, Alkohol, Quecksilbervergiftungen, sie ist vor allem eine Folge von infektiösen Prozessen jeder Art; sie ist nur dem Namen, nicht dem Wesen nach von Veränderungen verschieden, die sich am Spinalganglion und noch weiter zentral abspielen können. So haben wir zunächst einen gemeinsamen Angriffspunkt für Gifte auf der einen und Bakterien oder deren Toxine endogenen und ektogenen Ursprungs auf der anderen Seite. Diese Schädlichkeiten können zentral im Spinalganglion und hinteren Wurzeln, sie können auch peripher an den Nervensträngen selbst angreifen. Im ersten Fall kann immer nur ein typischer Herpes zoster entstehen, im zweiten Fall, wenn ein größerer Stamm getroffen wird, auch ein Zoster, in den meisten Fällen jedoch ein Herpes simplex; die dritte Möglichkeit der direkten Wirkung auf die Haut läßt nur den Herpes simplex zu. Zu dieser Auffassung passen die Neuralgien und Parästhesien beim Ausbruch der Affektion. Es paßt auch die sonst schwer zu erklärende Tatsache, daß oft geringfügige Eruptionen die größten Schmerzen, ja länger dauernde Neuralgien machen können, während manche

ausgesprochene Zona ohne jede sensible Störung einhergeht; ferner gehört eine manchmal beobachtete Hyperhidrosis im Gebiet des Zoster hierher. In einem Fall ist eben die Neuritis der sensiblen, im andern die der trophischen Neurone hervorstechend. Auffällig bleibt immer noch, daß in den verschiedenen Fällen bestimmte Spinalganglien und bestimmte Nervenzweige ergriffen werden; man muß sich da bis jetzt noch mit dem Begriff der primären minderwertigen Anlage gewisser Teile behelfen oder annehmen, daß zufällig unbekannte intercurrente Schädlichkeiten die betreffenden Stellen für das toxische oder infektiöse Material empfänglicher gemacht haben. Dies würde auch ganz gut damit zusammentreffen, daß man für das Zustandekommen einer Herpeseruption verschiedene Momente verantwortlich zu machen hat.

Die Frage, warum gerade Arsen die betreffenden Stellen angreift und hier neuritische Prozesse mit vorwiegend sensibeln Erscheinungen und Hautaffektionen schafft, während Alkohol, Blei und andere Gifte mehr zu Lähmungen disponieren, muß noch offen bleiben, wenn man nicht den Ausweg wählt, gewissen chemischen Stoffen eine Affinität zu bestimmten chemischen Stoffen in den Ganglien und Nervenfasern von spezieller Funktion zuzuschreiben.

Wir sind also imstande einen Herpes zoster arsenicalis anzunehmen, der wenigstens in den meisten Fällen wie ein typischer genuiner Zoster verläuft. Er wird wahrscheinlich auch durch die gleiche Reaktion der Angriffsstellen im Organismus gegen die Schädlichkeit des Arsens wie gegen das gewönliche Virus hervorgerufen, verhält sich also auch in diesem Punkte ganz wie der Zoster gewöhnlicher Herkunft.

Damit ist die ätiologische Rolle und der Angriffspunkt des Arsens bei der Entstehung des Herpes zoster besprochen, und es bleibt noch übrig die soeben gewonnenen Gesichtspunkte auf die Zosteren nach Salvarsan zu übertragen und zu sehen, ob diese Affektionen irgend einen Einwand gegen die Salvarsantherapie abgeben können. Zunächst ist noch einmal hervorzuheben, daß der Zoster

nach Salvarsan nichts besonderes ist, sondern den gleichen Gesetzen folgt wie der Arsenzoster. Wir haben demnach anzunehmen, daß die Salvarsanzosteren als Arsenzosteren durch eine toxische Wirkung des Arsenrestes im Salvarsan auf die Spinalganglien und die größeren peripheren Nervenstämme zustande kommen, sehen also eine neurotrope Wirkung des Arsens vor uns.

So gefährlich ist aber das Salvarsan nicht, wie man aus diesem Ereignis schließen könnte. Seine neurotrope Wirkung braucht ja nicht direkt und in jedem Organismus einzutreten. Das Salvarsan gelangt ja wegen der dem tierischen Protoplasma gegenüber entgiftenden Wirkung der Ehrlichschen Seitengruppen nicht zu den Körperzellen, sondern direkt zu den Krankheitserregern. Hier erst macht sich der Arsenrest aus seiner Komplexverbindung frei und entfaltet seine Giftwirkungen. Man könnte sich nun denken, daß der Ueberschuß des freien Arsen, das unter Umständen von den Mikroorganismen nicht ganz gebunden wird, auch den Zellen des Organismus sekundär gefährlich werden würde. Da aber nur so viel vom Arsenrest aus dem Komplex des Salvarsan freigemacht werden kann, als für Salvarsan empfängliches Protoplasma, also Krankheitserreger vorhanden sind, kann uns dieser Erklärungsmodus nicht befriedigen.

Man müßte also annehmen, daß bei gewissen Individuen, deren Zahl wohl verschwindend klein sein dürfte, bestimmte Zellen und Gewebe entweder weniger resistent sind oder eine größere Affinität zu dem Ehrlichschen Präparat besitzen wie die übrigen Zellen des Organismus.

Bei solcher Disposition könnte das Salvarsan einmal organotrop sein und am falschen Ort seinen Arsenrest abladen. Ist dies in einem Interspinalganglion oder an einem peripheren Nerven der Fall, so kann ein Herpes zoster arsenicalis entstehen. Aehnlich dürften sich auch andere seltene Arsenintoxikationserscheinungen nach Salvarsan verhalten, die weder auf Idiosynkrasie oder erworbene Ueberempfindlichkeit dem Arsen gegenüber noch auf kummulative Wirkungen des Salvarsan bezogen werden können. Doch zu den Arsenidiosynkrasien im engeren Sinne darf

die erwähnte Empfänglichkeit einzelner Individuen für die neurotrope Wirkung des Salvarsan nicht gerechnet werden. Denn eine Idiosynkrasie gegen ein Agens zieht immer eine Allgemeinreaktion des Organismus nach sich. Diese kann sich zwar manchmal auch, wie die Arzneiexantheme und wohl auch der Herpes simplex beweisen, an der Haut zeigen, ist aber dann uncharakteristisch und diffus und bringt nicht so lokalisierte einem ganz bestimmten Angriffspunkt in den Zellen des Organismus entsprechende Eruptionen wie den echten Herpes zoster hervor.

Diese geringe organotrope oder auch neurotrope Wirkung des Salvarsan, die nur in einer überaus kleinen Zahl von Fällen sich zeigen dürfte, reicht nicht hin, um die relativ zahlreichen und oft schweren Fälle von Neurorezidiven zu erklären. Wir sehen also, daß das Salvarsan wohl unter ganz besonderen sehr seltenen Umständen einmal neurotrop sein kann und imstande ist nicht nur Erscheinungen des Zoster arsenicalis, sondern auch Symptome allgemeiner Arsenintoxikation und sogar Neurorezidiven ähnliche Krankheitsbilder hervorzurufen, brauchen aber praktisch wegen der großen Seltenheit dieser unglücklichen Zufälle nicht damit rechnen und darin keinen Einwand gegen die Salvarsantherapie erblicken.

Diese geringe Möglichkeit einer Schädigung durch Salvarsan in ganz unvorhergesehenen Fällen muß eben wie bei vielen therapeutischen Einwirkungen mit in den Kauf genommen werden.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Bettmann für die Anregung zu der Arbeit und die freundliche Beratung meinen verbindlichsten Dank abzustatten.

Literatur.

1. Ehrlich. Die Salvarsantherapie. Rückblicke und Ausblicke. Münch. med. Wochenschr. 1911 No. 1.
2. Benario. Ueber syphilitische Neurorezidive, insbesondere solche nach Quecksilberbehandlung. Münch. med. Wochenschr. 1911 No. 1.
   Bemerkungen über die Häufigkeit und Hochgradigkeit der Neurorezidive nach Salvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1912 No. 40.
3. Beck. Experimentelle Untersuchungen zur Frage der neurotoxischen Wirkung des Salvarsans. Münch. med. Wochenschr. 1912 No 1.
4. Eichler. Schwere Arsenikvergiftungen nach Salvarsaninfusionen. Münch. med. Wochenschr. 1912 No. 52.
5. Zieler. Münch. med. Wochenschr. 1912 No. 1. Nebenerscheinungen des Salvarsan.
6. Zieler. Zur Frage der Idiosynkrasie gegenüber Salvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1912 No. 30.
7. Wechselmann. Archiv f. Dermatologie 1912 Bd. 111 S. 155. Münch. med. Wochenschr. No. 25, 1913.
8. Cronquist. Münch. med. Wochenschr. 1912 No. 36. Zur Kasuistik der Ueberempfindlichkeitsreaktion nach Salvansaninjektionen.
9. Frühwald. Ueber medikamentöse Spätexantheme nach intravenöser Salvarsaninfusion. Münch. med. Wochenschr. 1911 No. 40.
10. Loeb. Münch. med. Wochenschr. 1911. No. 42 S. 2237.
11. Meyer. Arsenzoster nach intravenöser Salvarsaninjektion. Med. Klinik 1911 No. 3.
12. Stümpke-Brückmann. Zur toxischen Wirkung des Salvarsan. Berl. klin. Wochenschr. 1912 No. 7.
13. Klingmüller. Unsere bisherigen Erfahrungen mit Salvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1911 No. 44.

14. Kaposi. Bemerkungen über die jüngste Zosterepidemie und zur Aetiologie des Zoster. Arch. f. Derm. u. Syph. Jahrg. 21, 1889, Erg.-Heft.

15. Bettmann. Ueber Hautaffektionen nach innerlichem Arsengebrauch. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 51, 1900.

16. Nielsen. Ueber das Auftreten von Zoster während der Arsenbehandlung. Monatshefte f. prakt. Derm. Bd. 11, 1890 pag. 302.

17. Juliusberger. Auftreten von Herpes zoster bei Arsengebrauch Arch. f. Derm. u. Syph. 1884, pag. 97—104.

18. Rasch. Contribution à l'étude des dermatoses d'origine arsenicales. Annales de dermat. et de syph. 1893.

19. Gerhardt. Ueber bläschenförmige gruppenweise Hautausschläge nach Arsenvergiftungen. Charité-Annalen 1896.

20. Geyer. Ueber die chronischen Hautveränderungen bei Arsenicismus und Betrachtungen über die Massenerkrankungen in Reichenstein in Schlesien. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 43, 1898.

21. Nielsen. Melanosis und Keratosis arsenicalis. Monatshefte f. prakt. Derm. Bd. 24.

22. Bokai. Chorea minor und Arsenbehandlung. Jahrbuch für Kinderheilkunde, Bd. 21 pag. 411.

23. Bettmann. Herpes zoster nach Salvarsaninjektion. Deutsche Med. Wochenschr. 1911.

24. Kaposi. Pathologie und Therapie der Hautkrankheiten. 5. Aufl.

25. Bettmann. Herpes zoster. Riecke, Haut- und Geschlechtskrankheiten. 2. Aufl.

26. Lewin. Nebenwirkungen der Arzneimittel.

27. Epstein. Herpes zoster und Herpes facialis und genitalis. Arch. f. Derm. u. Syph. 1886, pag. 777.

28. Katzenstein. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 56.

Lebenslauf.

Verfasser vorliegender Arbeit, Bernhard Rothschild, wurde am 2. Dezember 1889 zu Walldorf, Kreis Heidelberg, als Sohn des praktischen Arztes, Dr. Siegmund Rothschild und seiner Ehefrau Regina Rothschild geboren. Seine Eltern sind badische Staatsangehörige. Von 1896 ab besuchte er die Volksschule zu Walldorf, trat im März 1900 in das Großherzogliche Gymnasium zu Heidelberg ein, wo er Sommer 1908 das Reifezeugnis erhielt. Sodann ließ er sich, um Medizin zu studieren, auf 2 Semester in München und auf 3 Semester in Heidelberg immatrikulieren, wo er im Februar 1911 die vorärztliche Prüfung bestand. Das Sommerhalbjahr 1911 diente er in Heidelberg bei dem 2. Badischen Grenadier-Regiment. Die klinischen Semester studierte er ein Semester in Berlin, drei Semester in Heidelberg. Hier bestand er am 28. November 1913 die ärztliche Hauptprüfung.